



Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

BEST COPY AVAILABLE

Veröffentlichungsnummer:

0 071 995
A2

EUROPAISCHE PATENTANMELDUNG

① Anmeldenummer: 82107128.9

⑤ Int. Cl.: **A 61 K 9/10, A 61 K 31/23**

② Anmeldetag: 06.08.82

③ Priorität: 08.08.81 DE 3131460

⑥ Anmelder: Intermedicat GmbH, Gerliswilstrasse 45,
CH-6020 Emmenbrücke (CH)

④ Veröffentlichungstag der Anmeldung: 16.02.83
Patentblatt 53/7

⑦ Erfinder: Niemann, Wilhelm, Dr., Oberes Bachfeld 25,
D-3508 Melsungen (DE)
Erfinder: Nehne, Jörg, Dr., Weserring 7,
D-3501 Guxhagen (DE)

⑧ Benannte Vertragsstaaten: AT BE CH DE FR GB IT I J LU
NL SE

⑨ Vertreter: von Kreisler, Alek, Dipl.-Chem. et al,
Deichmannhaus am Hauptbahnhof, D-5000 Köln 1 (DE)

BEST AVAILABLE COPY

⑩ Fettemulsion für parenterale Ernährung.

⑪ Eine Isotone LCT/MCT-Emulsion (langkettige Triglyceride/mittelkettige Triglyceride) zur parenteralen Anwendung mit einem Gesamtfettgehalt von 3 bis 30% und einem LCT/MCT-Verhältnis (langkettige Triglyceride/mittelkettige Triglyceride) zwischen 4 : 1 und 1 : 4 sowie einem Gehalt an physiologisch unbedenklichen, mehrwertigen Alkoholen ist dadurch gekennzeichnet, dass die Emulsion Eiphotphatid-Emulgator enthält.

EP 0 071 995 A2

0071995

Dr. H.-K. Werner, Köln

Als Fettart werden ausschließlich pflanzliche Öle eingesetzt, z. B. Baumwoll-samenöl, Sojabohnenöl, Distelöl, deren Hauptbestandteil Triglyceride lang-kettiger gesättigter und ungesättigter Fettsäuren sind (LCT; $C_{16} - C_{18}$). Da-neben sind in den letzten Jahren auch Fettemulsionen experimentell zur An-wendung gekommen, die als Fettbestandteil mittelkettige Triglyceride (MCT; $C_8 - C_{12}$) enthalten. Außerdem sind experimentelle und klinische Studien mit verschiedenen Kombinationen MCT/LCT-haltiger Emulsionen durchgeführt worden.

Langkettige Triglyceride werden zwar gut vertragen, stehen aber nur zu einem geringen Teil als kurzfristige Energieträger zur Verfügung, da innerhalb 24 Stunden nur ca. 35 % verwertet werden. Denn der Hauptanteil der i. v. zugeführten LCT wird bekanntlich zu Depotfett umgewandelt. Demgegenüber werden mittelkettige Triglyceride wesentlich rascher umgesetzt, da sie sehr schnell durch Betaoxydation verstoffwechselt und nicht als Depotfett gespeichert werden.

Die Nachteile bei i.v.-Gabe von mittelkettigen Triglyceriden bestehen jedoch in einer schlechteren Verträglichkeit, die sich in Hämolyse von roten Blutkörperchen, in einem narkotisierenden Effekt, einem Anstieg der freien Fettsäuren und der Ketonkörper äußert. Diese Symptome sind wahrscheinlich durch eine rasche Freisetzung der Fettsäuren aus dem MCT hervorgerufen.

Von SAILER wurden jedoch interessanterweise Kombinationen von LCT und MCT klinisch mit gutem Ergebnis getestet, wobei verschiedene Mengenverhältnisse der beiden Triglyceride zum Einsatz kommen.

Alle MCT-haltigen Emulsionen, die bisher in der Literatur beschrieben sind, enthalten als Emulgator Sojaphosphatide oder Gelatine.

Obwohl diese Fettemulsionen sich im allgemeinen bei klinisch üblicher Dosierung als sehr gut verträglich erwiesen haben, stellten sich bei toxikologischen Untersuchungen an Versuchstieren bei sehr hohen Dosierungen entscheidende Unterschiede heraus im Vergleich zu Fettemulsionen, die nur LCT als Fettkomponente enthielten. Dies wird aus Folgendem ersichtlich.

An 5 aufeinanderfolgenden Tagen wurden je 6 Bastardkaninchen verschiedene Emulsionen mit einer Dosierung von 6 g Fett/kg KG und einer Infusionsschwindigkeit von 30 ml/h verabreicht.

Tabelle 1

Fettemulsion	Mortalität [%]
Fettemulsion I 20 % (LCT mit Sojaphosphatid)	0
Fettemulsion II 20 % (LCT mit Eiposphatid)	0
Emulsionen mit 20 % Fett, je 10 % LCT und 10 % MCT (mit Sojaphosphatid)	66,7

Wie aus der Tabelle ersichtlich, bestehen hinsichtlich der Verträglichkeit zwischen den Emulsionen signifikante Unterschiede zu Ungunsten der MCT-haltigen Infusion: während die Fettemulsionen mit nur LCT keine Mortalität verursachen, steigt die Mortalität bei Verwendung eines Gemisches von LCT und MCT sehr stark auf 66,7 % an.

Diese signifikanten Unterschiede werden weiter bestätigt durch Versuche zur akuten Toxizität, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind, wobei alle LD₅₀-Werte in ml/kg Körpergewicht angegeben sind.

Tabelle 2

Fettemulsion	LD ₅₀ -Werte		
	Maus	Ratte	Kaninchen
Fettemulsion I 20 % (LCT mit Sojaphosphatid)	102 ± 8,7	100 ± 11,1	61,5 ± 8,3
Fettemulsion II 20 % (LCT mit Eiposphatid)	110 ± 7,4	92 ± 12,4	64,2 ± 7,9
Emulsion mit 20 % Fett, je 10 % LCT und 10 % MCT (mit Sojaphosphatid)	76,4 ± 6,8	70,7 ± 9,5	48 ± 5,4

Auch hier sind die LD₅₀-Werte für das LCT plus MCT-Gemisch sehr viel schlechter als für LCT allein.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß bei einer Kombination von Eiposphatid mit einer LCT/MCT-Mischung von (z.B. je 10 Gew.-%) die Verträglichkeit nach mehrmaliger Gabe am Kaninchen sowie nach einmaliger Gabe an Mäusen, Ratten und Kaninchen erheblich verbessert ist, so daß keine Unterschiede mehr zu den nur LCT-haltigen Emulsionen festgestellt werden können. Darauf basiert die vorliegende Erfindung.

Demgemäss betrifft die Erfindung eine isotone LCT/MCT-Emulsion zur parenteralen Anwendung mit einem Gesamtfettgehalt von 3 bis 30 % und einem LCT/MCT-Verhältnis zwischen 4 : 1 und 1 : 4 sowie einem Gehalt an physiologisch unbedenklichen mehrwertigen Alkoholen, die dadurch gekennzeichnet ist, daß sie einen Eiphsphatid-Emulgator enthält.

Die Menge des zur Emulsion verwendeten Eiphsphatid-Emulgators liegt - bezogen auf den Fettgehalt der Emulsion - zwischen 5 und 15 %. Der Gesamtfettgehalt der isotonen LCT/MCT Öl-Wasser-Emulsion liegt zwischen 5 und 30 %. Die Prozentangaben beziehen sich auf das Gewicht.

Mit den erfindungsgemässen Emulsionen wurden die vorstehend genannten Versuche bezüglich der Mortalität und der LD₅₀-Werte durchgeführt und die Ergebnisse in gleicher Weise wie in den Tabelle 1 und 2 dargestellt.

So wurde einerseits nach 5maliger Gabe von 6 g Fett/kg Körpergewicht und einer Infusionsgeschwindigkeit von 30 ml/Stunde bei 6 Bastardkaninchen keine Mortalität festgestellt (vgl. hierzu Tabelle 1), und andererseits wurden als LD₅₀-Werte gefunden: Maus 115 ± 12,9 ml/kg KG; Ratte 104 ± 13,1 ml/kg KG; Kaninchen 70 ± 6,7 ml/kg KG (vgl. hierzu Tabelle 2). Aus diesen Werten geht die überraschende Überlegenheit der erfindungsgemässen LCT/MCT-Emulsion hervor.

Vorteilhaft für die Verträglichkeit und Stabilität solcher Emulsionen sind außer Eiphsphatid weitere Zusätze von Salzen, besonders von Alkalisalzen langkettiger Fettsäuren, Cholesterin und Cholesterinderivate, die einzeln oder in Kombination miteinander in Mengen von 0 bis 5 Gew. % enthalten sind. Als Beispiele langkettiger Fettsäuren können Palmitinsäure, Stearinsäure, Ölsäure, Linolsäure und Linolensäure genannt werden. Bevorzugt werden die Natriumsalze langkettiger Fettsäuren und auch Cholesterin oder Cholesterinester langkettiger Fettsäuren in einer Menge von 0,005 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtemulsion verwendet.

Die bei tierexperimentellem und auch bei klinischem Einsatz beobachtete gute Verträglichkeit sowie auch die nur geringfügigen Veränderungen biochemischer und hämatologischer Parameter, wie z. B. Triglyceride, Cholesterin, Bilirubin, β -Hydroxybutyrat, Lactat, Acetacetat bzw. Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, zeigen, daß die Kombination von MCT/LCT mit Ei-phosphatid alle Vorteile der einzelnen Triglyceride vereinigt, ohne deren Nachteile erkennen zu lassen.

0071995

Folgende Herstellungsbeispiele erläutern die Erfindung:

Beispiel 1

Zu 1 kg einer Mischung, bestehend aus gleichen Anteilen *Oleum Sojae fract.* und *Triglycerida mediocatenalia*, werden 120 g gereinigte Eigelb-Phospholipide unter Verwendung eines schnellaufenden Rührers (z. B. Ultra-Turrax) zugesetzt. Der Ansatz kann auf Temperaturen bis zu 75° C erwärmt werden. Nach Vorliegen einer Lösung bzw. einer gleichmäßigen Dispersion werden 250 g Glycerolum und 4 l Aqua ad iniectabilia unter Rühren zugefügt und grob voremulgiert. Anschließend wird die entstandene Emulsion in einem Hochdruckhomogenisator bei einem Druck von 400 kg/cm² homogenisiert. Die entstandene feine Emulsion wird mit Aqua ad iniectabilia auf ein Volumen von 10 l aufgefüllt, in Glasflaschen geeigneter Qualität abgefüllt und nach allgemein bekanntem Verfahren hitzesterilisiert. Die Teilchen der sterilen und pyrogenfreien Emulsion sind kleiner 1 µm.

Beispiel 2

Zu 2 kg einer Mischung, bestehend aus gleichen Anteilen *Oleum Sojae fract.* und *Triglycerida mediocatenalia*, werden 120 g gereinigte Eigelb-Phospholipide und 5 g Natriumstearat unter Verwendung eines schnellaufenden Rührers (z. B. Ultra-Turrax) zugesetzt. Der Ansatz kann auf Temperaturen bis zu 75° C erwärmt werden. Nach Vorliegen einer Lösung bzw. einer gleichmäßigen Dispersion werden 250 g Glycerolum und 4 l Aqua ad iniectabilia unter Rühren zugefügt und grob voremulgiert. Anschließend wird die entstandene Emulsion in einem Hochdruckhomogenisator bei einem Druck von 400 kg/cm² homogenisiert. Die entstandene feine Emulsion wird mit Aqua ad iniectabilia auf ein Volumen von 10 l aufgefüllt, in Glasflaschen geeigneter Qualität abgefüllt und nach allgemein bekanntem Verfahren hitzesterilisiert. Die Teilchen der sterilen und pyrogenfreien Emulsion sind kleiner 1 µm.

0071995

Beispiel 3

Zu 1 kg einer Mischung, bestehend aus 250 g Triglycerida mediocatenalia und 750 g Oleum Sojae fract., werden 120 g Eigelb-Phospholipide und 4 g Cholesterin unter Verwendung eines schnellaufenden Rührers (z. B. Ultra-Turrax) zugesetzt. Der Ansatz kann auf Temperaturen bis zu 75° C erwärmt werden. Nach Vorliegen einer Lösung bzw. einer gleichmäßigen Dispersion werden 250 g Glycerolum und 4 l Aqua ad iniectabilia unter Rühren zugefügt und grob voremulgiert. Anschließend wird die entstandene Emulsion in einem Hochdruckhomogenisator bei einem Druck von 400 kg/cm² homogenisiert. Die entstandene feine Emulsion wird mit Aqua ad iniectabilia auf ein Volumen von 10 l aufgefüllt, in Glasflaschen geeigneter Qualität abgefüllt und nach allgemein bekanntem Verfahren hitzesterilisiert. Die Teilchen der sterilen und pyrogenfreien Emulsion sind kleiner 1 µm.

Beispiel 4

Zu 1 kg einer Mischung, bestehend aus 250 g Triglycerida mediocatenalia und 750 g Oleum Sojae fract., werden 120 g Eigelb-Phospholipide, 5 g Natriumpalmitat und 4 g Cholesterin unter Verwendung eines schnellaufenden Rührers (z. B. Ultra-Turrax) zugesetzt. Der Ansatz kann auf Temperaturen bis zu 75° C erwärmt werden. Nach Vorliegen einer Lösung bzw. einer gleichmäßigen Dispersion werden 250 g Glycerolum und 4 l Aqua ad iniectabilia unter Rühren zugefügt und grob voremulgiert. Anschließend wird die entstandene Emulsion in einem Hochdruckhomogenisator bei einem Druck von 400 kg/cm² homogenisiert. Die entstandene feine Emulsion wird mit Aqua ad iniectabilia auf ein Volumen von 10 l aufgefüllt, in Glasflaschen geeigneter Qualität abgefüllt und nach allgemein bekanntem Verfahren hitzesterilisiert. Die Teilchen der sterilen und pyrogenfreien Emulsion sind kleiner 1 µm.

Patentanforderungen

1. Isotone LCT/MCT-Emulsion (langkettige Triglyceride/mittelkettige Triglyceride) zur parenteralen Anwendung mit einem Gesamtfettgehalt von 3 - 30 % und einem LCT/MCT-Verhältnis (langkettige Triglyceride/mittelkettige Triglyceride) zwischen 4 : 1 und 1 : 4 sowie einem Gehalt an physiologisch unbedenklichen mehrwertigen Alkoholen, dadurch gekennzeichnet, daß die Emulsion Eiphasphatid-Emulgator enthält.
2. LCT/MCT-Emulsion gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Menge des zur Emulsion verwendeten Eiphasphatid-Emulgators - bezogen auf den Fettgehalt der Emulsion - zwischen 5 und 15 % variiert.
3. LCT/MCT-Emulsion gemäss Ansprüchen 1 und 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Gesamtfettgehalt der Öl/Wasser - Emulsion zwischen 5 und 30 % variiert.
4. LCT/MCT-Emulsion gemäss Ansprüchen 1 - 3, dadurch gekennzeichnet, daß als zusätzliches Emulgierhilfsmittel die Na-Salze langkettiger Fettsäuren in einer Menge von 0,005 bis 0,1 Gew.-% - bezogen auf die Gesamtemulsion - verwendet werden.
5. LCT/MCT-Emulsion gemäss Ansprüchen 1 - 4, dadurch gekennzeichnet, daß als zusätzliches Emulgierhilfsmittel Cholesterin oder Cholesterinester langkettiger Fettsäuren in einer Menge von 0,005 bis 0,1 Gew.-% - bezogen auf die Gesamtemulsion - verwendet werden.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.